

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Wpłynęło/Submitted: 25.02.2009 • Zaakceptowano/Accepted: 01.06.2009

© Akademia Medycyny

Sugammadex: a new concept for reversal of neuromuscular blockade

Sugammadex: nowa koncepcja odwracania blokady nerwowo-mięśniowej

Leo H.D.J. Booi¹, Leon Drobnik²

¹ Department of Anaesthesiology, Radboud University Nijmegen, Netherlands

² Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Poznań University of Medical Sciences, Poland



Summary

Ever since the early clinical use of curare in anaesthesia practice has the variability in effect and unpredictability of its duration been recognized. It was also noted that this contributes to anaesthesia morbidity and mortality. Therefore research was started to develop fast onset short duration non-depolarizing neuromuscular blocking agents, while the concept of the ideal muscle relaxant was formulated. However the development of such agents failed and the research was shifted in the direction of the development of cleaner, more efficacious reversal agents. Initially 4-amino-pyridine and some new anticholinesterases were studied, but they appeared to have retained their many side effects. By serendipity encapsulating molecules were found to be effective and without side-effects. Especially the γ -cyclodextrine Org 25969 was shown to be effective. After extensive pre-clinical and clinical testing was it introduced to the market as Sugammadex (Bridion). It was found to be only active as binding agent for the steroidal muscle relaxants but not for the benzyloisoquinoline derivatives. Contrary to the conventional reversing agent neostigmine can sugammadex reverse blockades of any depth and is independent from level and type of anaesthesia, age or gender of the patients and concurrent diseases. It is able to reverse a rocuronium-induced neuromuscular blockade faster than the spontaneous recovery of succinylcholine. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 56-73.*

Keywords: neuromuscular block, reversal agent, sugammadex

Streszczenie

Już od początków stosowania kurary w klinicznej praktyce znieczulenia, dostrzegano zróżnicowanie i nieprzewidywalność czasu trwania jej efektu. Zauważono także, że ma to wpływ na związaną ze znieczuleniem chorobowość i śmiertelność. Rozpoczęto badania nad niedepolaryzującym środkiem zwiotczającym mięśnie o szybkim początku i krótkim czasie działania, zgodnie z koncepcją idealnego środka zwiotczającego. Nie udało się jednak wynaleźć idealnego środka i badania skupiły się na poszukiwaniu czystszej i skuteczniejszego środka odwracającego działanie blokera nerwowo-mięśniowego. Początkowo poddano badaniom 4-aminopirydynę i niektóre nowsze antycholinoesterazy, ale szybko okazało się, że utrzymują one nadal niektóre działania uboczne. Szczęśliwym trafem znaleziono substancje opłaszczające, skuteczne w działaniu i wolne od działań ubocznych. Szczególnie skuteczną okazała się γ -cyklodekstryna Org 25969. Po szerokich badaniach przedklinicznych i klinicznych wprowadzono ją do stosowania klinicznego jako sugammadeks (Bridion). Stwierdzono, że wiąże on tylko steroidowe środki zwiotczające, nie działając na pochodne benzyloizocholinowe. W odróżnieniu od rutynowo

stosowanej neostygminy, sugammadeks znosi blok nerwowo-mięśniowy, niezależnie od jego głębokości, rodzaju znieczulenia, wieku lub płci pacjenta, czy też współwystępujących chorób. Jest w stanie szybciej znieść zwiotczenie mięśni wywołane zastosowaniem rokuronium, niż samoistnie wraca sprawność mięśni po zastosowaniu sukcy-nylocholin. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 56-73.*

Słowa kluczowe: blok nerwowo-mięśniowy, środek odwracający blokadę, sugammadeks

1. Introduction and background

After the introduction of curare into routine anaesthesia in 1942 by Griffith and Johnson was the variability in its duration of effect readily noticed [1]. Virginia Apgar noted in 1946: *The maximum action was almost always present in 60 seconds, while the duration of action varied greatly with the anaesthetic agent, the plane of anaesthesia when the drug was administered and the length of time that plane had been established* [2]. She clearly indicated the dependence on depth and duration of anaesthesia, factors which later in studies proved indeed to be determining the duration of action of relaxants [3]. Beecher and Todd in 1954 reported after analyzing almost 600.000 surgical patients, that the use of NMBAs caused a six-fold increase in anaesthesia related death [4]. The most common cause of death was respiratory depression (63%) and cardiovascular collapse (37%). They stated: *The muscle relaxants have been singled out from the other agents and technics for particular discussion because of their newness, because of their greatly increasing use, and because their employment appears to be associated with certain anaesthetic hazards not yet entirely clear, nor completely appreciated. And finally, evidence will be given that where the muscle relaxants are involved, an appreciable increase in the anaesthesia death rate is presented.* They found a six time higher mortality rate when muscle relaxants were used and stated: *The important point is that in these data obtained throughout the United States and described in each of the ten institutions, something serious appears to happen when a muscle relaxant is added to the situation.* Sixteen leading anaesthesiologists, already regularly using NMBAs, responded to this report [5]. This group pointed out that, whenever NMBAs are used, the patients' ventilation should be assisted or controlled, and hyperkalaemia, dehydration, respiratory and metabolic acidosis should be corrected. Furthermore, they advised that incomplete recovery from NMBAs at the end of anaesthesia should

1. Wprowadzenie i założenia

Po wprowadzeniu kurary do rutynowych znieczuleń w roku 1942 przez Griffitha i Johnsona, wcześniej dostrzeżono różnice w czasie jej działania [1]. Virginia Apgar zauważyła w roku 1946: *Maksymalne działanie pojawiało się prawie zawsze po 60. sekundach, podczas gdy czas działania ulegał znacznym zmianom, w zależności od stosowanego anestetyku, głębokości znieczulenia, przy którym podano środek i czasu, w jakim ta głębokość została osiągnięta* [2]. Wskazała więc jednoznacznie na zależność od głębokości i czasu trwania znieczulenia, czynników, o udowodnionym w późniejszych badaniach wpływie na czas działania środków zwiotczających [3]. Beecher i Todd w 1954 roku donieśli, w oparciu o analizę oceny wyników ponad 600 000 operowanych, że zastosowanie blokerów nerwowo-mięśniowych (BNM) spowodowało sześciokrotne zwiększenie śmiertelności, związanej ze znieczuleniem [4]. Najczęstszą przyczyną zgonu była niewydolność oddechowa (63%) i zapaść hemodynamiczna (37%). Stwierdzili: *Do szczegółowego omówienia, spośród innych środków i technik, wybraliśmy środki zwiotczające, ze względu na to, że są nowe i coraz częściej używane i ze względu na to, że ich stosowanie wydaje się być skojarzone z pewnym ryzykiem znieczulenia, jeszcze nie w pełni poznany i nie w pełni doceniany, a na końcu, będą podane dowody, że gdzie zastosowano środki zwiotczające, tam następował istotny wzrost częstości zgonów z przyczyn anestezjologicznych.* Stwierdzili oni sześciokrotnie większą śmiertelność, gdy stosowane były środki zwiotczające i ogłosili: *Istotnym w tym zestawie danych, zebranych z całych Stanów Zjednoczonych i opisanych w każdej z dziesięciu instytucji jest to, że coś poważnego zdarzało się tam, gdzie dodawany był środek zwiotczający.* Szesnastu wiodących anestezjologów, stosujących już rutynowo BNM, odpowiedziało na to doniesienie [5]. Zespół ten podkreślił, że zawsze, kiedy stosuje się BNM, oddech chorego powinien być wspomagany lub w pełni kontrolowany oraz powinny być wyrównane hiperkalemia, odwodnienie, czy kwasica oddechowa lub metaboliczna. Ponadto zalecili oni,

be antagonized. The 16 writers said that the Beecher study *may be a disservice to anaesthesiology and to the patient*. Beecher and Todd responded to the critiques: *It has been our observation in scientific fields that if one group is not willing to accept the findings of another, it is customary to repeat the experiment. May we express a mild degree of surprise that none of these 16 writers, as far as we are aware, has set about that laborious process*. In later years was it proven that the use of muscle relaxants indeed resulted in a 3 times higher incidence of postoperative pulmonary complications [6]. Even currently, almost seventy years later, and despite many new developments, is the clinical use of muscle relaxants still associated with an increased morbidity and even mortality [7]. Viby-Mogensen concluded in 1976: *Our results emphasize three points: first, that residual curarization in the recovery room remains a problem in patients not monitored with a nerve stimulator; second, that anesthetists tend toward the use of high doses of relaxants and are giving insufficient attention to the problem of residual curarization; third, that in the face of such relatively high relaxant dosages, a total dosage of neostigmine of 2.5 mg is insufficient for reversing neuromuscular blockade in about 40 per cent of patients* [8]. Even with the intermediately-long acting muscle relaxants, and despite routine reversal with anticholinesterases experience 20-40% of the patients residual curarization occurs in the recovery room [9-15]. Although this incidence can be easily decreased by routine monitoring of the neuromuscular transmission is such monitoring not a standard procedure with most anaesthetists [16,17]. In a recent review article in this journal we discussed the problems of residual curarization and the need to reverse neuromuscular blockade [18].

The original crude curare thus was characterized by a wide variability in effect, which was thought to be mainly due to the fact that curare was obtained from plants picked from nature. The strength of duare thus is determined by environmental circumstances. Curare was also known to consist of a variable mixture of substances with varying potency, which caused the variability in effect. Therefore already early after its introduction was it looked for a pure synthesised curare consisting of one single compound. This desire resulted in the isolation of the compound d-tubocurarine. In 1946 reported Schlesinger on the use of this tubocurarine and stated that with the isolation of tubocurarine: *Now for the first time it was possible to evaluate a curare*

by niecałkowicie odwrócony blok nerwowo-mięśniowy w czasie zakończenia znieczulenia był antagonizowany. Szesnastu podpisanych oceniło, że badania Beechera *mogą stać się niedźwiedzią przysługą dla anestezjologii i dla pacjentów*. Beecher i Todd odpowiedzieli na tę krytykę następująco: *Z naszych spostrzeżeń w dziedzinie nauki wynika, że jeśli pewna grupa nie chce przyjąć wniosków innej, zasadą jest powtórzenie doświadczenia. Niech nam wolno będzie wyrazić łagodne zdziwienie, że żaden z 16 autorów, o ile nam wiadomo, nie podjął się tego pracochłonnego zadania*. W latach późniejszych rzeczywiście udowodniono, że zastosowanie środków zwiotczających trzykrotnie zwiększa częstość pooperacyjnych powikłań płucnych [6]. Nawet obecnie, prawie siedemdziesiąt lat później i pomimo dotychczasowego rozwoju, kliniczne stosowanie środków zwiotczających ciągle wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością a nawet śmiertelnością [7]. Viby-Mogensen stwierdził w 1976 r.: *Nasze wyniki wskazują na trzy sprawy; po pierwsze, że resztowa kuraryzacja pozostaje problemem chorych w salach wybudzeń, u których nie stosowano monitorowania stymulatorem nerwów; po drugie, że anestezjolodzy mają skłonność do stosowania wysokich dawek środków zwiotczających i nie przykładają dostatecznej uwagi do zjawiska zwiotczenia resztowego; po trzecie, w obliczu tak wysokich dawek środków zwiotczających, całkowita dawka neostygminy 2.5 mg jest niewystarczająca dla odwrócenia blokady nerwowo-mięśniowej u blisko 40% chorych* [8]. Nawet po stosowaniu środków zwiotczających mięśnie o średnim czasie działania i obyciu w rutynowym stosowaniu do odwracania antycholinoesteraz, u 20-40% chorych w salach wybudzeń występuje przetrwała kuraryzacja [9-15]. Chociaż łatwo można zmniejszyć częstość tego powikłania dzięki rutynowemu monitorowaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, monitorowanie to nie jest postępowaniem rutynowym dla większości anestezjologów [16,17]. W jednym z ostatnich przeglądów, zamieszczonych w tym czasopiśmie omówiliśmy problem resztowej kuraryzacji i potrzebę odwracania blokady nerwowo-mięśniowej [18].

Oryginalna, surowa kurara charakteryzowała się szeroką rozpiętością działania, co tłumaczono używaniem jej z naturalnych roślin. Siła kurary zależy więc od wpływów środowiskowych. Wiedzano także o kurarze, że stanowi zmienną mieszaninę substancji o zróżnicowanej potencji, wywołującą niejednorodny skutek. Z tego powodu już wkrótce po jej wprowadzeniu, próbowano z kurary uzyskać jedną, czystą substancję syntetyczną. Realizacją tego marzenia stało

of known purity and predictable effect [19]. However, he was not an anaesthesiologist and reported on d-tubocurarine used in neurology for the treatment of spasticity. He finished his description: *In summary, an improved vehicle along with a well standardized drug has permitted us to exploit the physiological properties of curare. In a series of 1500 injections in various syndromes, no alarming toxic reactions have occurred.*

Another important point in the use of curare was that due to its natural source the amount of curare available was limited. Chou stated in 1947: *The preparations used hitherto have been an extract of curare known as intocostrin, prepared by E. R. Squibb and Sons, and d-tubocurarine chloride, the pure active principle isolated by King (1935) and prepared by Burroughs Wellcome and Co. And also: As the supply of curare is limited there is a need for substitutes [20].* Whereas Ostlere said in 1947: *Limitation of supplies demanded careful selection of cases, curare being used almost exclusively for abdominal and chest operations, particularly with "poor-risk" patients [21].* The limited availability even resulted in a call for curare to the public in the British Medical Journal: *SIR,-For research purposes we wish to obtain supplies of the South American Indian arrow poison "curare". The quantities of this substance entering the markets are small at the present time. It may be that curare in gourds or small earthenware pots is held as a curiosity by some of your readers, who would be willing to let us have samples for trial. - We are, etc.[22].*

Guyton et al. were one of the first to study the effect of curare quantitatively. Their study was performed in normal animals and they noted: *Because there was considerable variation from one animal to the next, it was impossible to predict accurately the degree of paralysis which would follow a known dose of the drug. Indeed, the same dose of curare produced practically zero paralysis in one animal and total paralysis in others. In man, there is reason to believe that the same variation of response occurs because myasthenia gravis, as one example, causes the individual to become totally paralyzed following doses far below those normally used in therapy [23].* In a famous study in 1967 did Ronald Katz confirm the variability of tubocurarine in man where he administered 0.1 mg of the relaxant to 100 patients and found a wide scatter of results [24]. He stated: *One of the striking observations in this study was the marked variability in the response of patients to a dose of 0.1 mg/kg of dTC. The results obtained with this dose ranged from*

się wyizolowanie związku d-tubokuraryny. Schlesinger doniósł w 1946 roku o zastosowaniu tej tubokuraryny i stwierdził, że wraz z izolacją tubokuraryny: Teraz po raz pierwszy stała się możliwa ocena kurary o znanej czystości i przewidywalnym działaniu [19]. Jednakże nie był on anestezjologiem i opisał zastosowanie d-tubokuraryny do leczenia stanów spastycznych. Następująco zakończył on swój opis: *Podsumowując, udoskonalony rozpuszczalnik wraz z dobrze wystandaryzowanym lekiem, pozwolił nam wykorzystać fizjologiczne właściwości kurary. Nie stwierdziliśmy alarmujących reakcji toksycznych w serii 1500 iniekcji w różnorodnych zespołach.*

Innym istotnym zagadnieniem było to, że zastosowanie kurary ograniczać mogło naturalne źródło pozyskiwania. Chou stwierdził w 1947 roku: *Dotychczas stosowane preparaty stanowiły wyciąg kurary, znany pod nazwą intokostryna, opracowany przez E.R.Squibba i Synów oraz chlorku d-tubokuraryny, oczyszczonego składnika czynnego, wyizolowanego przez Kinga (1935) a przygotowanego przez Burroughs Wellcome and Co. A także, że: Skoro źródła naturalne pozyskiwania kurary są ograniczone, istnieje potrzeba na środki zastępcze [20].* W tym samym czasie, w 1947 roku Ostlere oświadczył: *Ograniczone zaopatrzenie wymaga starannej selekcji przypadków, w których kurara powinna być stosowana prawie wyłącznie do zabiegów w obrębie jamy brzusznej i klatki piersiowej, zwłaszcza u chorych "wysokiego ryzyka" [21].* Ograniczona osiągalność kurary spowodowała wołanie o kurarę do społeczeństwa w British Medical Journal: *Panie, - Chcielibyśmy uzyskać dla celów badawczych przesyłki z trucizną do strzał Indian Ameryki Południowej „kurarą”. Ilości tej substancji dostarczane do sprzedaży są obecnie skromne. Być może kurara trzymana jest jako osobliwość w tykwach lub glinianych dzbankach u niektórych z czytelników, którzy zgodziliby się udostępnić nam próbki do badań. – Z poważaniem itd...[22].*

Guyton i wsp. byli jednymi z pierwszych, którzy zbadali działanie kurary w sposób ilościowy. Swoje badania przeprowadzili u zwierząt i odnotowali: *Ponieważ występowała wśród zwierząt duża zmienność, nie można było przewidzieć, jaki stopień porażenia spowoduje określona dawka leku. W istocie te same dawki u jednych zwierząt nie powodowały zwiotczenia w ogóle a u innych całkowicie niedowład. W odniesieniu do człowieka można przypuszczać, że możliwe są podobne zróżnicowania, czego jednym z przykładów mogłoby być wystąpienie pełnego zwiotczenia u chorego z miastenią po dawce znacznie niższej od stosowanych w praktyce klinicznej [23].* Na podstawie słynnych badań w 1967 Ronald

no demonstrable effect to abolition of the twitch. Residual curarization was an old problem. Virginia Apgar in her above mentioned 1946 report on the use of curare stated amongst others: *It is possible that the postoperative incidence of atelectasis and pneumonia will not be decreased as much as expected because of the time necessary for complete recovery of the intercostal muscles and diaphragm* [2]. Baird et al. reported in 1948 on the use of curare in 160 patients and found the occurrence of residual paralysis: *Fourteen patients (9 per cent) showed signs of excess curarization at the end of the operative procedure. These patients received neostigmine (1/2 to 3 mg) with atropine sulfate (1/150 to 1/75 grain) intravenously* [25].

2. The development of synthetic curariform drugs

The demand for a more predictable curare and the need for increased availability of curare lead to the research for a predictable synthetic curare, consistent in its effects and which could be supplied in large amounts. In 1975 John Savarese and Richard Kitz described that clinical anaesthesia need three relaxant drugs, each of them fulfilling the requirements of an ideal relaxant i.e. short-acting, an intermediate-acting and a long-acting relaxant. They stated as requirements for an ideal relaxant: *The perfect relaxant, it is generally acknowledged, would have a brief, non-cumulative non-depolarizing neuromuscular blocking action, with rapid onset and recovery; it would be reversible by an appropriate antagonist, and it would lack clinically important cardiovascular (autonomic, hemodynamic) side-effects. Such a drug would obviously be new, different, and clinically useful. Experts in the field have been well aware of these requirements for nearly 20 years* [26]. These requirements for an ideal relaxant have been further extended in 1983 by Booij and Crul [27]. Up until now many compounds have been investigated; only some of them have reached the operating theatre. Amongst them are pancuronium, pipecuronium, vecuronium, rocuronium, succinylcholine, gallamine, alloferin, tubocurarine, metocurine, atracurium, cisatracurium, mivacurium and doxacurium. With these and a number of not clinically introduced relaxants could a number of the requirements been fulfilled, but not within the same relaxant. Many compounds were synthesized and studied even until rather recently [28-33]. However,

Katz potwierdził zróżnicowaną skuteczność działania tubokuraryny u człowieka, kiedy po podaniu 0.1 mg tego środka zwiotczającego u 100 chorych uzyskał on wyniki bardzo rozproszone [24]. Stwierdził: *Jednym z bardziej uderzających w tych badaniach było spostrzeżenie istotnej rozpiętości odpowiedzi na dawkę 0.1 mg/kg d-tubokuraryny. Wyniki osiągnięte po tej dawce wahały się od braku reakcji do całkowitego zniesienia skurczu. Przetrwiała kuraryzacja jest problemem od dawna. Virginia Apgar w swoim wymienionym wyżej doniesieniu z 1946 roku o zastosowaniu kurary, stwierdziła między innymi: Jest prawdopodobnym, że występowanie pooperacyjnej niedodmy i zapalenia płuc nie zmniejszy się tak, jak tego oczekujemy, ze względu na czas powrotu do właściwej funkcji mięśni międzyżebrowych i przepony* [2]. Baird i wsp. doniósł w 1948 roku o zastosowaniu kurary u 160 chorych i odkrył występowanie resztkowego niedowładu: *Czternastu chorych (9%) wykazywało objawy nadmiernej kuraryzacji przy końcu zabiegu. Chorzy ci otrzymali neostygmę (1/2 to 3 mg) wraz z siarczanem atropiny (1/150 to 1/75 grama) dożylnie* [25].

2. Rozwój syntetycznych pochodnych kurary

Zapotrzebowanie na kurarę bardziej przewidywalną i łatwiej dostępną doprowadziło do badań nad uzyskaniem takiego środka syntetycznego. W 1975 roku John Savarese i Richard Kitz ocenili trzy środki zwiotczające potrzebne w klinicznej anestezji, z których każdy spełnia warunki środka idealnego, o krótkim, średnim i długim czasie działania. Cechy idealnego środka opisali następująco: *Doskonały środek zwiotczający, zgodnie z powszechną opinią, powinien działać krótko, nie kumulując się, blokować przewodnictwo nerwowo-mięśniowe w sposób niedepolaryzujący, o szybkim początku działania i szybkim jego ustępowaniu, powinien być odwracalny użyciem właściwego antagonisty i nie powinien wykazywać istotnych klinicznie niepożądanych działań ubocznych na układ sercowo-naczyniowy (autonomicznych, hemodynamicznych). Środek taki powinien być oczywiście nowoczesny, inny i klinicznie przydatny. Znamcy w tej dziedzinie byli świadomi takiego zapotrzebowania od blisko 20 lat* [26]. Cechy idealnego środka zwiotczającego były następnie rozbudowane przez Booij i Crula w 1983 roku [27]. Do chwili obecnej przetestowano wiele związków, lecz tylko niektóre z nich dotarły do sal operacyjnych. Należą do nich: pankuronium, pipekuronium, wekuronium, rokuronium, sukcyńlocholina, gallamina, alloferyna,

none of them completely fulfilled the desired profile, some caused histamine release or cardiovascular adverse effects of other origin, others had toxic effects. Most compounds were too slow in onset or too long in duration. With most a wide variability in effect was recognized. Such variability in effect is the main reason for the high incidence of residual curarization noticed in the clinic. Because of the many side-effects of succinylcholine was it in all those years looked for a replacement drug with a similar pharmacokinetic profile. The onset of action has been approached by rocuronium, but its duration is, besides its variability, still too long. Also mivacurium could not match the succinylcholine profile. Another disadvantage with these compounds was that deep blockade could not be reversed except with rapacurium which, however, had broncho-constrictive effects and for this reason was withdrawn from the market [34-36].

3. A new approach to shorten the duration of neuromuscular blockade and prevent residual paralysis

Another approach that theoretically can limit the effects of variability and can prevent residual curarization is reversal of the blocker. The conventional anticholinesterases neostigmine, pyridostigmine and edrophonium were used for this purpose for a long time [37-39]. Ostlere found in 1947: *In more than half the cases the symptoms persisted for over 24 hours, but never longer than three to four days; all of them began with the return of consciousness. One patient showed a „myasthenia gravis“ effect, in which ptosis occurred and accommodation failed after reading for a short while, to return to full efficiency after a rest. In another case prostigmin, administered for retention of urine following hysterectomy, immediately cured an incidental blurring of vision* [22]. He followed: *„These phenomena may be due to a „hang-over“ action of the curare.* However, originally anaesthetists did not believe that reversal was indicated. Sir Cecil Gray wrote in 1946: *In conclusion, there are rare occasions when physostigmine the physiological antidote to curarine, may be useful. It must be given in large doses and with atropine to prevent the undesirable parasympathomimetic effects. Prostigmin 3-5 mg with atropine gr. 1/50 (1.3 mg.) has proved an effective combination* [40]. The used anticholinesterases are unable to reverse deeper

tubokuraryna, metokuryna, atrakurium, cisatratrakurium, miwakurium i doksakurium. Za pomocą tych i znacznej ilości niewprowadzonych do kliniki środków zwiotczających, mogły być zaspokojone różnorodne potrzeby, lecz nie przy użyciu jednego środka. Wiele związków zostało zsyntetyzowanych i poddanych badaniom prawie aż do czasów obecnych [28-33]. Niestety, żaden z nich nie spełniał określonych oczekiwań, ponieważ niektóre powodowały uwalnianie histaminy albo niepożądane działanie hemodynamiczne innego pochodzenia, inne zaś miały wpływ toksyczny. Większość związków miała albo opóźniony początek, albo zbyt długi czas działania. U większości spostrzegano znaczne zróżnicowanie skuteczności. Zróżnicowanie skutków działania stanowi główną przyczynę wysokiej częstości występowania zwiotczenia resztowego, spostrzeganego w praktyce klinicznej. Ponieważ sukcyntylocholina ma liczne działania uboczne, przez wszystkie te lata szukano dla niej środka zastępczego o zbliżonym profilu farmakokinetycznym. Zbliżony czas rozpoczęcia działania miało rocuronium, ale jego czas działania, obok jego zmienności, był ciągle zbyt długi. Także miwakurium nie miało profilu działania sukcyntylocholino. Inną wadą tego związku było to, że głęboka blokada nie mogła być zniesiona inaczej, niż przy użyciu rapakuronium, które z kolei powodowało skurcz oskrzeli i z tego powodu zostało wycofane z użycia [34-36].

3. Nowa strategia skracania czasu blokady nerwowo-mięśniowej i zapobiegania resztowemu zwiotczeniu

Odmianą strategią, która teoretycznie może ograniczyć wpływ zmienności i zapobiec resztowemu zwiotczeniu jest antagonizowanie blokera. W tym celu były stosowane przez długie lata konwencjonalne antycholinesterazy neostygmina, pirydostygmina i edrofonium [37,39]. Ostlere stwierdził w 1947: *W ponad połowie przypadków objawy utrzymywały się ponad 24 godziny, lecz nigdy nie dłużej niż trzy, cztery dni: wszystkie one występowały z powrotem świadomości. Jeden chory wykazywał objawy miasteniczne, przy których następowało opadanie powieki i niezdolność do akomodacji wzroku po krótkiej chwili czytania, powracając do stanu prawidłowego po odpoczynku. W innym przypadku prostygmina, podana z powodu zatrzymania moczu po histerektomi, natychmiast wyleczyła incydentalne zaburzenie widzenia* [22]. Pisał dalej: *Zjawiska te mogą być następstwem „kaca” po zastosowaniu kurary.*

levels of blockade and cause serious muscarinic side-effects. Already in 1944 Koppányi and Vivino stated: *We were able to show the limits of the antidotal action of physostigmine and neostigmine in the intact animal and the fact that the antidotal action of these compounds can not be increased by increasing their doses* [41]. Besides, also the anticholinesterases have a variable effect to which age, gender, temperature and type of anaesthesia are amongst others contributing factors. That the anticholinesterases contribute to morbidity and mortality was recognised early. Already in 1949 reported Macintosh the death of a patient after administration of a single dose of neostigmine to reverse tubocurarine [42]. Shortly thereafter other cases were reported [43-47]. A solution was thought to be the co-administration of atropine to block the muscarinic effects; which, however, also caused morbidity. It was looked for other compounds that could reverse the neuromuscular blockade. One of the candidates was 4-aminopyridine, which increases acetylcholine release by blockade of the potassium channel [48,49]. It was introduced in anaesthesia by Stoianov et al in Bulgaria [50,51]. However, it had a very slow onset of action, could not reverse the blockade completely and had serious central nervous side-effects [52-54]. The anticholinesterase galanthamine was studied as a reversal agent first in Russia [55]. It was shown to be inferior to neostigmine and pyridostigmine. A series of new anticholinergic drugs, originating from Alzheimer research, was synthesised and tested for its anti-curare effect [56-58]. They all, in *in vivo* animal studies, showed similar unacceptable muscarinic side-effects as neostigmine and had a slow onset of action (personal communication LHDJ. Booi, unpublished results). Thus a new approach was needed.

4. The birth of a 'new' concept

A possibility to stop the effect of a drug to decrease the plasma concentration of that drug. There are several theoretical ways to reach such a concentration decrease: 1). increase in metabolism and excretion of the drug; 2). haemodialysis of the drug; 3). binding of the drug to decrease its free plasma concentration. The two first possibilities are unpractical, but the last is theoretically feasible.

Already in 1924 noticed Petroff in Russia that

Niezależnie od tego, anestezjolodzy początkowo nie wierzyli, że wskazane jest odwracanie bloku. Sir Cecil Gray pisał w 1946: *Podsumowując, jest niewiele sytuacji, w których może być przydatna fizostygmina, fizjologiczne antidotum kuraryny. Musi być podawana w wysokich dawkach wraz z atropiną, dla uniknięcia niepożądanych skutków parasympatykomimetycznych. Prostygmina 3-5 mg z atropiną gr. 1/50 (1.3 mg) okazały się być skutecznym połączeniem* [40]. Stosowane antycholinesterazy nie są w stanie odwrócić blokady głębszego stopnia i mogą wywoływać poważne muskarynowe efekty uboczne. Już w 1944 roku Koppányi i Vivino stwierdzili: *Byliśmy w stanie wykazać granice działania odwracającego fizostygminy i neostygminy u zdrowych zwierząt oraz fakt, że odwracającego działania tych środków nie można dalej zwiększać poprzez zwiększanie ich dawki* [41]. Poza tym antycholinesterazy mają zmienną skuteczność, na co wpływ mają, między innymi, wiek, płeć, temperatura oraz rodzaj znieczulenia. Wcześniej spostrzeżono, że antycholinesterazy wpływają na chorobowość. Już w 1849 roku Macintosh opisał przypadek zgonu chorego po podaniu pojedynczej dawki neostygminy dla odwrócenia działania tubokuraryny [42]. Wkrótce po tym opisano inne przypadki [43-47]. Pomyślano, że rozwiązaniem będzie jednoczesne podanie atropiny dla zablokowania efektu muskarynowego, ale ona także powodowała powikłania. Rozglądano się za innym związkiem chemicznym, który mógłby znosić blokadę nerwowo-mięśniową. Jednym z kandydatów była 4-aminopirydyna, zwiększająca uwalnianie acetylocholino dzięki blokowaniu kanałów potasowych [48,49]. Wprowadzili ją do użycia w anestezji Stoianov i wsp. w Bułgarii [50,51]. Miała ona jednak bardzo wolny początek działania, nie mogła całkowicie znosić blokady i miała poważne działania uboczne na ośrodkowy układ nerwowy [52-54]. Inhibitor cholinesterazy, galantamina była badana jako środek odwracający po raz pierwszy w Rosji [55]. Okazała się być gorsza od neostygminy i pirydostygminy. Szereg nowych środków antycholinergiczych, uzyskanych w trakcie badań nad chorobą Alzheimera, zostało przebadanych pod kątem ich zdolności do odkuraryzowywania [56-58]. Wszystkie one w badaniach *in vivo* u zwierząt wykazywały podobnie nieakceptowalnie głęboki muskarynowy skutek uboczny, jak neostygmina i miały późny początek działania (przekaz osobisty L.H.D.J. Booi - z nieopublikowanych wyników badań). Potrzebny więc był nowy sposób podejścia do zagadnienia.

Congo red inactivates crude curare in dogs. He suggested a binding of curare to the colloidal Congo red micelle. This was supported by the observation that *in vitro* experiments a precipitate is formed when Congo red and crude curare are mixed. Kensler studied in 1948 the interaction of Congo red with tubocurarine more in detail [59]. He confirmed the observation both *in vitro* and *in vivo*, and also proved that it is not due to cholinesterase inhibition. He also proved that the reversal was absolutely depending on an interaction between Congo red and curare in a molar 1:1 relationship. The binding was between the sulphuric acid groups of Congo red and the nitrogen groups of tubocurarine. Brücke et al. demonstrated in 1955 that Congo red also reverses decamethonium-induced blockade [60]. They also studied germanine (suramin) and found that it had antagonistic properties but was less potent than Congo red. Later was it demonstrated that it is not binding of germanine with curare that causes reversal, but a relatively short lasting acetylcholine release promoting action [61]. This results presumably from an interaction with prejunctional calcium channels [62].

Gaddum mentioned in 1953 so called antagonism by neutralisation: two drugs combining with one another to form an inactive compound [63]. Removal of neuromuscular blocking agent from the receptor has been mentioned as a possibility to reverse paralysis in 1961 by Linssen in his PhD thesis at the Radboud University in Nijmegen [64]. He described *in vitro* and *in vivo* studies with germanine, antagonizing gallamine, d-tubocurarine and succinylcholine. He wrote: *By chemical antagonism or antagonism by neutralisation is an antagonism meant in which a pharmacological active substance is removed from the (receptor) environment via an other, possible pharmacological inactive, substance. The effective concentration of the pharmacological active substance in the biophase is thereby decreased. And further: In case of chemical antagonism is the activity of the antagonist not determined by its affinity for certain specific receptors, but by the affinity between the pharmacological active substance, the agonist, and the antagonist.*

According to this principle of drug binding were at the Organon Laboratories in Newhouse, Scotland, (now part of Schering Plough) studies started on the potential reversal of muscle relaxants by chemical chelation with anionic cyclophanes [65]. This was based on the knowledge that both quaternary ammo-

4. Narodziny “nowej” koncepcji

Możliwością powstrzymania skutku działania leku jest zmniejszenie stężenia tego leku w osoczu. Teoretycznie istnieje kilka dróg do osiągnięcia takiego zmniejszenia: 1) zwiększenie rozkładu i wydalania leku; 2) eliminacja leku poprzez hemodializę; 3) zmniejszenie stężenia leku w wolnym osoczu poprzez jego związanie. Dwie pierwsze możliwości są niepraktyczne, natomiast trzecia jest teoretycznie osiągalna.

Petroff w Rosji zauważył już w roku 1924, że czerwien Kongo unieczynnia u psów surową kurarę. Sugerował, że kurara zostaje związana w micelach koloidowych czerwieni Kongo. Potwierdzały to wyniki badań *in vitro*, w których następowała precypitacja, jeśli mieszano czerwien Kongo z surową kurarą. Kensler dokładniej przebadł interakcję czerwieni Kongo z tubokuraryną w 1948 roku [59]. Potwierdził spostrzeżenia z badań *in vitro* i *in vivo*, a także udowodnił, że nie jest to następstwem hamowania esterazy cholinowej. Udowodnił także, że odwracanie skutku było całkowicie zależne od interakcji pomiędzy czerwienią Kongo a kurarą w stosunku cząsteczkowym 1:1. Dochodziło do wiązania reszt kwasu siarkowego czerwieni Kongo z grupami azotowymi tubokuraryny. Brücke i wsp. stwierdzili w 1955 roku, że czerwien Kongo odwraca także działanie blokady wywołanej przez dekametonium [60]. Badali również germaninę (auraminę) i stwierdzili, że ma także właściwości antagonistyczne, jednak mniejsze niż czerwien Kongo. Później okazało się, że odwracanie działania kurary nie wynika z wiązania przez germaninę, ale przez krótkotrwałe działanie wzmagające uwalnianie acetylocholino [61]. Wynikało to w znacznej mierze z interakcji z przedsynaptycznymi kanałami jonowymi [62].

Gaddum wymieniał w 1953 roku tak zwany antagonizm poprzez neutralizację, czyli łączenie się ze sobą dwu leków w nieczynny kompleks [63]. Usuwanie środka blokującego przewodnictwo nerwowo-mięśniowe było wymienione jako jedna z możliwości zniesienia porażenia przez Linssena w 1961 r. w tezach jego pracy doktorskiej, przedłożonej w Uniwersytecie Radboud w Nijmegen [64]. Przedstawił on wyniki badań *in vitro* i *in vivo* antagonizującym gallaminę, d-tubokurarynę i succinylcholinę działaniem germaniny. Napisał: *Poprzez antagonizm chemiczny albo antagonizm przez neutralizację rozumie się antagonizm, polegający na usunięciu ze środowiska (receptora) substancji farmakologicznie czynnej przez inną substancję, możliwie wolną od farmakologicznej aktywności. Powoduje to tym samym zmniejszenie stężenia poniżej pułapu skuteczności w biofazie. I dalej: W przy-*

nium guests and steroidal guests form complexes with cyclophanes. Three compounds were synthesized and studied *in vitro* in the chick biventer cervicis preparation reversing the relaxants pancuronium and gallamine. The compounds proved *in vitro* to be less potent in their reversal activity than the traditionally used cholinesterase inhibitor neostigmine, although with one of the compounds almost complete reversal could be reached when administered in a high concentration of 2.3 mmol. However, the cavity of such small host-molecules varies considerably and their water solubility is relatively small. It was anticipated that this might cause problems for reliability and safety of reversal.

Dr. Anton Bom also at the Organon Laboratories in Newhouse was at the time searching for a new solvent for rocuronium bromide. He at some point worked with cyclodextrins and detected that besides an excellent solubility in the cyclodextrins there was a decreased potency and a change in the pharmacodynamics of rocuronium [66]. He interpreted these changes as due to a decreased release of rocuronium because of a more permanent binding to the cyclodextrin. He also realised that cyclodextrins have a better defined lipophilic cavity and are more soluble in water than the cyclophanes which were tested previously at Newhouse. This started the search for more specific binding of rocuronium to cyclodextrins to produce host-guest complexes. It was known that only the β - and γ -cyclodextrin cavities were large enough to hold a steroid nucleus, so it was speculated that investigations could be limited to this type of cyclodextrins [67]. In preliminary studies it appeared that γ -cyclodextrins have the best binding of rocuronium. Furthermore was it realized that not the whole steroid nucleus could fit into the cavity because of its little height. Increasing this height theoretically would lead to an even higher affinity for rocuronium. Therefore extending the cavity height by adding side chains was indicated. Expecting that giving these side-chains a negative charge would create electrostatic with the positively charged ammonium group of rocuronium, indicated the use of anionic carboxylic functions at the glucose monomers 6 position. This elongated the cavity from a depth of 7.9 Å to 11-12 Å and a diameter of 7.5-8.3 Å [68,69]. Both vecuronium and rocuronium demonstrated with nuclear magnetic resonance spectroscopy and single crystal x-ray analysis a 1:1 binding to sugammadex (org 25969) [70,71]. It reve-

padku antagonizmu chemicznego, aktywność antagonisty nie jest określona przez jego powinowactwo do pewnych określonych receptorów, ale poprzez powinowactwo między substancją farmakologicznie aktywną i jej antagonistą.

Zgodnie z taką koncepcją wiązania leku, rozpoczęto w laboratoriach firmy Organon (obecnie oddział MSD) w Newhouse w Szkocji badania nad potencjalnym odwracaniem działania środków zwiótczenia mięśniowego za pomocą chemicznego tworzenia chelatów z anionami cyklofosfanów [65]. Opierano się w tym na wiedzy, że zarówno czwartorzędowe sole amonowe, jak i cząstki steroidowe tworzą kompleksy z cyklofosfanami. Trzy związki były syntetyzowane w badaniach *in vitro* z użyciem preparatów kurzego mięśnia dwubrzuścowego szyi pod względem odwracającego działania zwiótczenia wywołanego pankuronium i gallaminą. W badaniach *in vitro* okazały się być mniej skuteczne od tradycyjnie stosowanego inhibitora cholinoesterazy – neostygminy. Mimo wszystko jeden ze związków był w stanie spowodować prawie całkowite zniesienie zwiótczenia, jeśli był podawany w wysokim stężeniu 2.3 mmol. Pojemność kieszonek tak małych „cząstek gospodarzy” jest jednakże bardzo różna a ich rozpuszczalność w wodzie niewielka. Zakładano, że może to stanowić problem co do powtarzalności i bezpieczeństwa odwracania bloku nerwowo-mięśniowego.

Dr Anton Bom, także z Organon Laboratories w Newhouse, badał w tym samym czasie nowy rozpuszczalnik dla bromku rocuronium. Badając cyklodekstryny zauważył nie tylko doskonałą rozpuszczalność, ale także zmniejszenie potencji i zmianę farmakodynamicznych właściwości rocuronium [66]. Zmiany te zinterpretował jako skutek zmniejszonej dostępności rocuronium, trwale związanego z cyklodekstrynami. Stwierdził także, że cyklodekstryny tworzą lepiej ukształtowane wnęki lipofilne i są lepiej rozpuszczalne w wodzie, niż uprzednio testowane w Newhouse cyklofosfany. Stało się to początkiem badań nad bardziej swoistym wiązaniem rocuronium przez cyklodekstryny w tworzeniu kompleksów „gospodarz-gość”. Było wiadomym, że tylko cyklodekstryny β i γ wytwarzają jamy na tyle pojemne, by zmieścić w nich jądro steroidowe, przypuszczano więc, że badania mogą ograniczyć się do tych dwu typów cyklodekstryn [67]. Wstępne badania sugerowały, że najlepiej wiąże rocuronium cyklodekstryna γ . Ponadto przekonano się, że nie cały rdzeń steroidowy mieścił się w utworzonej przez cząsteczkę dekstryny wnęcie, ze względu na jej niedostateczną wysokość. Zwiększenie wysokości wgłębienia powinno teoretycznie doprowadzić do

aled that all 4 rings of the steroid nucleus were in close contact with the lipophilic wall of the sugammadex cavity. The positively charged nitrogen in the D-ring was surrounded by the carboxylic function of the thiopropanic acid substituents of the sugammadex molecule. Nine members of this modulated series of γ -cyclodextrin derivatives were studied in animals and compound Org 25969 (octakis-(6-deoxy-6-S-mercaptopropionyl)- γ CD sodium salt) was selected because of its high affinity compared with the other compounds [72].

The association constants were determined to be respectively 10 megamol^{-1} for vecuronium and 25 megamol^{-1} for rocuronium. It also proved that the affinity of γ -cyclodextrin for rocuronium was greater than that of β -cyclodextrin. In mouse nerve-hemi-diaphragm studies $4.0 \text{ } \mu\text{mol}$ rocuronium, $2.0 \text{ } \mu\text{mol}$ pancuronium, and $1.0 \text{ } \mu\text{mol}$ vecuronium concentrations were needed to cause complete blockade of contractions. 50% recovery of these blockades was obtained with respectively $1.22 \text{ } \mu\text{mol}$, and $0.52 \text{ } \mu\text{mol}$ Org 25969 for rocuronium and vecuronium. This indicates that rocuronium is more effectively reversed than the other amino-steroids. Studies were also performed with atracurium, mivacurium and succinylcholine; they appeared not to be reversed [73]. Thus Org 25969 proved to be specific for steroidal neuromuscular blockers. Toxicological studies with intravenous administration of γ -cyclodextrins were performed in rats [74]. They showed that daily intravenous administrations of $120\text{--}200 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ were tolerated without adverse effects. With dose levels of $600\text{--}630 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ transient changes were observed that were considered as biochemical responses without toxicological relevance. Org 25969 also underwent toxicological screening and no relevant adverse effects were observed.

A new concept was born and Org 25969 itself received the generic name sugammadex.

5. The mechanism of action of sugammadex

The mechanism of action of anticholinesterases is the inhibition of acetylcholinesterase and thereby increasing the concentration of acetylcholine. Because there is a competition between acetylcholine and the neuromuscular blocker for the acetylcholine receptor will the binding-equilibrium be shifted, favouring the

większego powinowactwa do rokuronium. Tym samym okazało się koniecznym dodanie łańcucha bocznego, by zwiększyć wysokość wnęki. Oczekiwanie, iż dodanie łańcuchowi bocznemu ładunku ujemnego powinno wytworzyć równowagę elektrostatyczną z dodatnio naładowanymi grupami amonowymi rokuronium, podpowiadało dodanie anionowej funkcji karboksylowej glukozie w 6 pozycji monomeru. To zwiększyło wysokość wnęki z $7,9 \text{ \AA}$ do $11\text{--}12 \text{ \AA}$ i średnicy do $7.5\text{--}8.3 \text{ \AA}$ [68,69]. Zarówno rokuronium, jak i wekuronium w badaniach spektroskopowych jądrowym rezonansem magnetycznym i rentgenowskiej analizie pojedynczych kryształów wykazywały wiązanie z sugammadexem (Org 25969) w stosunku 1 : 1 [70,71]. Okazało się, że wszystkie cztery pierścienie jądra steroidowego cząsteczki pozostają w ścisłym kontakcie z lipofilnymi ścianami wnęki sugammadeksu. Dodatkowo naładowany azot w pierścieniu D pozostawał pod wpływem grup karboksylowych podstawników kwasu tiopropanowego w cząsteczce sugammadeksu. Dziewięć pochodnych z serii przekształconych pochodnych γ -cyklodekstryn poddano badaniom u zwierząt i wybrano związek Org 25969 (oktakis-(6-dezoksy-6-S-mercaptopropionyl)- γ CD sól sodowa), ze względu na jego największe wśród badanych związków powinowactwo [72].

Stałą asocjacyjną określono odpowiednio na 10 megamol^{-1} dla wekuronium i 25 megamol^{-1} dla rokuronium. Potwierdziło to większe powinowactwo γ -cyklodekstryny do rokuronium w porównaniu z β -cyklodekstryną. W badaniach na preparatach nerwu i połowy przepony mysiej pełną blokadę nerwowo-mięśniową uzyskiwano po zastosowaniu stężenia $4.0 \text{ } \mu\text{mol}$ rokuronium, $2.0 \text{ } \mu\text{mol}$ pankuronium i $1.0 \text{ } \mu\text{mol}$ wekuronium. Zniesienie 50% bloku osiągnęto odpowiednio $1.22 \text{ } \mu\text{mol}$, i $0.52 \text{ } \mu\text{mol}$ Org 25969 dla rokuronium i wekuronium. To wykazało, że rokuronium jest skuteczniej eliminowane niż inne aminosteroidy. Przeprowadzono także badania z atrakurium, miwakurium i sukcyńlocholimą. Nie dostrzeżono zniesienia ich działania [73]. Org 25969 okazał się być swoistym dla steroidowych blokerów płytki nerwowo-mięśniowej. Badania toksykologiczne nad podawanymi dożylnie γ -cyklodekstrynami przeprowadzono u szczurów [74]. Wykazały one, że dzienna podaż dożylna $120\text{--}200 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ nie powodowała działań niepożądanych. Przy dawce podwyższonej do $600\text{--}630 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ postrzeżano objawy przejściowe, określane jako biochemiczny odczyn bez znaczenia toksycznego. Org 25969 był poddany także toksykologicznym badaniom przesiewowym, w których nie dostrzegano działań niepożądanych.

effect of acetylcholine. The increase in acetylcholine, however, not only takes place at the neuromuscular junction, but also at all other cholinergic synapses; this results in side-effects. Sugammadex, however, does not interfere with the acetylcholine receptor, but binds the relaxant molecule by molecule. It encapsulates the complete steroid skeleton of the amino-steroidal relaxant molecule in its elongated cavity, while the negatively charged carboxyl-groups bind to the positively charged nitrogen in the D-ring. This results in solid binding of the relaxant molecule, decreasing its free concentration in the central compartment, without release of rocuronium from the complex. The penetration of the hydrophobic part of the relaxant into the cavity causes dehydration of the guest molecule and indicates that van der Waals forces and hydrophobic interactions are involved in the binding. Due to this binding does a concentration gradient develop; this gradient moves relaxant from the bio-phase toward the central compartment by diffusion. This causes liberation of acetylcholine receptors to which acetylcholine can then bind again. The whole process is rapid because the encapsulation speed is similar to the speed of diffusion of the rocuronium molecules. As a result neuromuscular blockade will recover and the total rocuronium plasma concentration will increase! The rocuronium-sugammadex complex is then rapidly excreted via the kidneys. Because sugammadex does not affect the acetylcholine receptor or the amount of acetylcholine present at the nicotinic or muscarinic receptor, is it not to be expected that there will be adverse effects related with its administration.

6. *In vitro* and *in vivo* animal studies with sugammadex [75,76]

Before clinical studies can be allowed with new drugs, need extensive animal studies to be performed and must the toxicology be determined. Therefore *in vitro* and *in vivo* animal studies with sugammadex took place over a period of about 5 years. Here we give a summary of some of the studies.

In a study in guinea pigs was it demonstrated that after administration of sugammadex the plasma concentration of rocuronium increased. This increase of rocuronium is explained by an increase in the sugammadex-bound rocuronium fraction, with a simultaneous decrease in the free rocuronium

Narodziła się nowa koncepcja a sam Org 25969 otrzymał nazwę farmakologiczną - sugammadex.

5. Mechanizm działania sugammadeksu

Mechanizm działania antycholinoesterazy polega na unieczynnianiu enzymu acetylocholinesterazy a przez to na zwiększeniu stężenia acetylocholino. Ponieważ acetylocholina i bloker nerwowo-mięśniowy konkurują ze sobą w dostępie do receptora acetylocholino, następuje przesunięcie równowagi wiązania, faworyzujące działanie acetylocholino. Zwiększenie stężenia acetylocholino ma miejsce nie tylko w złączu nerwowo-mięśniowym, ale także w innych synapsach cholinergicznym, co prowadzi do objawów ubocznych. Sugammadeks natomiast nie wchodzi w reakcję z receptorem acetylocholino, ale wiąże cząsteczkę po cząsteczce środka zwiotczającego. Otacza cały szkielet steroidowy amino-steroidowej cząsteczki środka zwiotczającego w swojej wydłużonej wnęce, podczas gdy ujemnie naładowane grupy karboksylowe ulegają związaniu przez dodatnio naładowany azot w pierścieniu D. Powoduje to mocne wiązanie cząsteczki środka zwiotczającego, zmniejszenie stężenia jego wolnych postaci w kompartmentie centralnym, bez uwalniania rocuronium z kompleksu. Penetracja hydrofobowej części molekuly środka zwiotczającego do wnęki powoduje odwodnienie gościnniej cząsteczki wykazując, że w wiązanie zaangażowane są siły Van der Waalsa i interakcje hydrofobowe. Wskutek takiego wiązania powstaje gradient stężeń, który przemieszcza cząsteczki biofazy w kierunku kompartmentu centralnego na drodze dyfuzji. Powoduje to wyzwolenie receptorów acetylocholinowych, z którymi ponownie może się wiązać acetylocholina. Cały proces przebiega szybko, ponieważ szybkość otorebkowywania podobna jest do szybkości dyfuzji cząstek rocuronium. W następstwie tego ustępuje blok nerwowo-mięśniowy a zwiększa się całkowite stężenie osoczowe rocuronium! Kompleks rocuronium-sugammadeks jest następnie szybko usuwany poprzez nerki. Ponieważ sugammadeks nie ma wpływu na receptory acetylocholino ani na ilość acetylocholino obecnej na receptorach nikotynowych czy muskarynowych, nie należy spodziewać się efektów niepożądanych, związanych z jego podaniem.

6. Badania sugammadeksu *in vitro* i *in vivo* u zwierząt [75,76]

Przed dopuszczeniem nowego leku do badań

fraction, observed as an increase in twitch height. This confirmed the concept that sugammadex binds rocuronium, resulting in its removal from plasma and the effect compartment, thus resulting in recovery from neuromuscular block [77]. In a study in anaesthetized Rhesus monkeys, it was demonstrated that sugammadex is an effective agent for the rapid reversal of residual and profound steroidal agent-induced neuromuscular blockade [78].

Cyclodextrin-rocuronium complexes are highly hydrophilic and thus are expected to be excreted via the kidneys easily. Epemolu et al. demonstrated in a study that sugammadex is indeed excreted via the kidneys [79]. In anaesthetized cats a 2 times the ED₉₀ (ED₉₀ being the

effective dose required for 90% effect) dose of rocuronium was allowed to recover spontaneously; after 90 min. the renal arteries were ligated and 30 min later the same dose of rocuronium was administered [80]. In one group the rocuronium-induced neuromuscular block was allowed to recover spontaneously, and in other group sugammadex 5 mg.kg⁻¹ was given. Spontaneous recovery of rocuronium block before and after ligation of the arteries was not different from each other. In the group given sugammadex the recovery was significantly shorter than in the spontaneous recovery group and recurarization did not occur. In some relatively rare situations, it is necessary to re-establish neuromuscular blockade after reversal of a previous block. In those circumstances some free sugammadex may still be present and will encapsulate newly administered NMBs. The duration of action of sugammadex was studied in anaesthetised Rhesus monkeys [81]. Firstly, the effect of a single dose of rocuronium 100 µg.kg⁻¹ was determined. After full recovery, sugammadex was administered in a single dose of 1.0 mg.kg⁻¹ and then respectively after a delay of 15, 30 and 60 min, the effect of the very same dose of rocuronium was studied. The effect of this second dose of rocuronium increased with the time delay after the sugammadex administration and almost reached the original effect after a delay of 60 min. This experiment indicates that after reversal of neuromuscular blockade with sugammadex, it is possible to reinstate blockade with rocuronium, although, depending on the elapsed time, a higher dose of rocuronium will be required [82]. Since non-steroidal NMBs are not reversed by sugammadex, it is also possible to

klinicznych obowiązuje przeprowadzenie dokładnych badań u zwierząt i określenie jego własności toksykologicznych. Tak więc przez blisko 5 lat trwały badania nad sugammadeksem *in vitro* i *in vivo* u zwierząt. Poniżej krótkie podsumowanie niektórych z tych badań.

W badaniach u świńek morskich wykazano, że po zastosowaniu sugammadeksu zwiększa się stężenie rocuronium w osoczu. Zwiększenie stężenia rocuronium tłumaczy się zwiększeniem frakcji rocuronium związanego z sugammadeksem, przy jednoczesnym zmniejszeniu stężenia wolnego rocuronium, czego świadectwem jest zwiększenie wysokości pobudzeń. Potwierdziło to hipotezę wiązania rocuronium przez sugammadeks z następowym jego usunięciem z osocza i efektem kompartmentowym a ostatecznym ustąpieniem bloku nerwowo-mięśniowego [77]. W badaniach u poddanych znieczuleniu małp Rhesus wykazano, że sugammadeks jest skutecznym środkiem w szybkim znoszeniu resztowego i głębokiego bloku nerwowo-mięśniowego, wywołanego steroidowymi środkami zwiotczającymi [78]. Połączenia cyklodekstryna-rocuronium są wysoce hydrofilne i tym samym można oczekiwać, że są łatwo wydalane przez nerki. Epemolu i wsp. stwierdzili na podstawie własnych badań, że sugammadeks jest rzeczywiście wydalany przez nerki [79].

U znieczulanych kotów dwukrotność dawki ED₉₀ rocuronium pozwalała na samoistny powrót czynności (ED₉₀ jest dawką potrzebną do wywołania 90% skutku). Po 90 minutach podwiązywano tętnice nerkowe a w 30 minut później podawano taką samą dawkę rocuronium [80]. W jednej z grup pozwolono na samoistne ustąpienie bloku nerwowo-mięśniowego, w innej podano 5 mg.kg⁻¹ sugammadeksu. Samoistne ustępowanie bloku po rocuronium przed i po podwiązaniu tętnic nerkowych nie wykazywało różnic. W grupie, w której zastosowano sugammadeks, ustępowanie bloku następowało szybciej niż w grupach z samoistnym powrotem czynności mięśniowej i nie pojawiała się rekuraryzacja. W niektórych sytuacjach koniecznym jest ponowne wywołanie blokady nerwowo-mięśniowej już po odwróceniu poprzedniego zwiotczenia. W takich warunkach może utrzymywać się ciągle w krążeniu wolny sugammadeks i wychwytywać cząsteczki ponownie zastosowanego blokera nerwowo-mięśniowego. Czas działania sugammadeksu badano u znieczulanych małp Rhesus [81]. Najpierw oceniono efekt pojedynczej dawki 100 µg.kg⁻¹ rocuronium. Po pełnej normalizacji podano sugammadeks jednorazowo w dawce 1.0 mg.kg⁻¹ a następnie badano efekt jednakowych dawek rocuronium, podanych w 15, 30 i 60 minut

re-establish neuromuscular block with these NMBs. In anaesthetised Guinea pigs it was demonstrated that acid-base balance disturbances have no effect on the reversal potency of sugammadex [83].

In none of the studies were muscarinic side-effects or other adverse-effects noticed.

Studies were performed on the possibility that sugammadex binds other drugs or endogenous substances. However, many anaesthesia related drugs needed sugammadex concentrations 120-700 times higher than those required for the antagonism of rocuronium and vecuronium [84]. Sugammadex is thus highly selective for amino-steroidal neuromuscular blocking agents.

The conclusion from animal studies is that sugammadex proved to be a safe, rapid, and effective reversal agent for normal and profound neuromuscular block induced by steroidal neuromuscular blocking agents, and in particular rocuronium. This conclusion justified clinical studies.

7. Clinical studies with sugammadex

After the testing in animals were a number of clinical studies performed. The results of these clinical studies confirmed the results from the animal studies.

In the first study in volunteers it was demonstrated that dosages of 4-8 mg.kg⁻¹ sugammadex result in adequate and fast reversal (within 2-3 minutes) of a neuromuscular block induced by intubating dosages of rocuronium (1-1.5 mg.kg⁻¹); even when it is administered within 3 minutes after rocuronium administration [85]. It also was demonstrated that sugammadex not only is effective in reversing rocuronium, but also in reversing vecuronium and with a larger dose pancuronium [86-88]. Also after longer intravenous infusion are rocuronium and vecuronium effectively reversed by sugammadex. Reversal of a high-dose rocuronium-induced (1.2 mg.kg⁻¹) neuromuscular blockade 3 minutes after its administration was complete (TOF 0.9) within 4 minutes at average after a dose of 4 mg.kg⁻¹ sugammadex, and within 2.5 minutes at average after a dose of 8 mg.kg⁻¹ sugammadex [89,90]. The longer time has elapsed between the administration of rocuronium and the reversal with sugammadex, the faster is complete recovery [91].

From the studies that followed these initial studies, was a dose schedule developed: 1) a dose of 2 mg.kg⁻¹ sugammadex is advised for residual paralysis at the

później. Efekt powtórnej dawki rocuronium był tym większy, im później została ona podana po zastosowaniu sugammadeksu a prawie równy wyjściowemu efektowi pojawił się po 60 minutach. Doświadczenia te wykazały, że możliwym jest ponowne wywołanie bloku nerwowo-mięśniowego za pomocą rocuronium, po uprzednim zniesieniu blokady nerwowo-mięśniowej przez zastosowanie sugammadeksu, jednakże w zależności od upływu czasu, może być konieczne zastosowanie dawki odpowiednio zwiększonej [82]. Ponieważ niesteroidowe blokery nerwowo-mięśniowe nie są unieczynniane przez sugammadeks, możliwym jest też przywrócenie bloku nerwowo-mięśniowego za ich pomocą. U znieczulanych świnek morskich wykazano, że zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej nie mają wpływu na potencjał antagonistyczny sugammadeksu [83].

W żadnych z wymienionych badań nie stwierdzono efektów muskarynowych ani żadnych innych działań niepożądanych.

Inne badania były nakierowane na możliwości wiązania przez sugammadeks innych leków lub substancji wewnątrzpo pochodnych. Jednakże szereg środków związanych ze znieczuleniem wymagało do związania 120-700 razy wyższego stężenia sugammadeksu niż te, które wystarczają do antagonizacji rocuronium i wekuronium [84]. Sugammadeks jest zatem wysoce selektywny w odniesieniu do amino-steroidowych blokerów płytek nerwowo-mięśniowych.

Z badań u zwierząt wynikał wniosek, że sugammadeks jest bezpiecznym, szybkim w działaniu i skutecznym środkiem, odwracającym normalny i głęboki blok, wywołany przez steroidowe środki blokady nerwowo-mięśniowej, a w szczególności rocuronium. Ten wniosek uzasadniał badania kliniczne.

7. Kliniczne badania nad sugammadeksem

Po badaniach u zwierząt przeprowadzono liczne badania kliniczne. Wyniki tych badań potwierdziły słuszność wyników uzyskanych w badaniach na zwierzętach.

W pierwszych badaniach u ochotników wykazano, że sugammadeks w dawkach 4-8 mg.kg⁻¹ powodował pełne i szybkie odwrócenie (w ciągu 2-3 minut) bloku nerwowo-mięśniowego, wywołanego właściwą dla intubacji dawką rocuronium (1-1.5 mg.kg⁻¹); nawet, gdy był zastosowany w ciągu 3 minut po podaniu rocuronium [85]. Wykazano ponadto, że sugammadeks jest nie tylko skuteczny w znoszeniu działania rocuronium,

end of surgery when the second twitch in the TOF has returned; 2) a dose of 4 mg.kg⁻¹ is advised for reversal of deep block when there are two twitches visible in the post-tetanic count; 3) a dose of 16 mg.kg⁻¹ is recommended for immediate reversal of neuromuscular block shortly after the administration of an intubating dose of rocuronium. When 16 mg.kg⁻¹ sugammadex is administered 3 minutes after a bolus dose of 1.2 mg.kg⁻¹ rocuronium bromide, a median time to recovery of the T4/T1 ratio to 0.9 of approximately 1.5 minutes can be expected.

It was also demonstrated that sugammadex increases the urine excretion of rocuronium from 19 to 53%.

7.1. Sugammadex has no adverse effects

Due to its mechanism of action has sugammadex no effect on the acetylcholine concentration in the nicotinic or muscarinic synapses. Therefore is sugammadex free from muscarinic side-effects such as bradycardia, vomiting, and bronchoconstriction. Besides does sugammadex not interfere with any receptor, which also makes the occurrence of unwanted effects very unlikely. The cardiovascular parameters do not change and addition of atropine or glycopyrrolate is not necessary [92]. So far was the safety profile of sugammadex excellent with only some doubtful notices of changed taste, movements, dizziness and slight coughing [93]. When the drug is used more routinely and the number of administrations increase, a more definitive answer to the question whether there are relevant side-effects can be given. To one patient a dose of sugammadex 40 mg.kg⁻¹ was accidentally administered without any adverse effect [94].

7.2. Comparison of sugammadex with neostigmine

Neostigmine has a narrow margin of safety, with a small therapeutic index. With neostigmine and pyridostigmine a dose of atropine or glycopyrrolate must be administered to prevent bradycardia. This is unnecessary with sugammadex. The anticholinesterases have a rather slow onset of action, with neostigmine having its peak effect after 10-15 minutes. The reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade is faster with sugammadex than either with neostigmine-atropine or edrophonium [95-98]. In another study has it been proven that rocuronium reversed with sugammadex has a faster recovery than cisatracurium reversed with neostigmine [99].

ale znosi także efekt wekuronium a w większych dawkach pankuronium [86-88]. Po długotrwałym wlewie dożylnym rocuronium i wekuronium, sugammadex także znosił ich działanie. Odwrócenie blokady nerwowo-mięśniowej, wywołanej wysoką dawką rocuronium (1.2 mg.kg⁻¹) w 3 minuty po jej podaniu było całkowite (TOF 0.9) w ciągu 4 minut przy przeciętnej dawce 4 mg.kg⁻¹ sugammadeksu i w ciągu 2.5 min po przeciętnej dawce 8 mg.kg⁻¹ sugammadeksu [89,90]. Im dłuższy jest odstęp czasu pomiędzy podaniem rocuronium a odwróceniem jego działania przez sugammadex, tym szybsza jest całkowita normalizacja [91].

Na podstawie dalszych badań ustalono schemat dawkowania: 1) 2 mg.kg⁻¹ sugammadeksu zalecane jest w utrzymującym się porażeniu przy końcu zabiegu, gdy w zapisie ciągu czterech bodźców (TOF) pojawia się odpowiedź na drugi impuls; 2) 4 mg.kg⁻¹ zaleca się do odwrócenia głębokiej blokady, gdy widoczne są dwa skurcze w odpowiedzi potężkowej; 3) dawka 16 mg.kg⁻¹ jest polecana do natychmiastowego zniesienia bloku nerwowo-mięśniowego wkrótce po podaniu dawki intubacyjnej wekuronium. Jeśli poda się 16 mg.kg⁻¹ sugammadeksu 3 minuty po jednorazowej dawce 1.2 mg.kg⁻¹ bromku rocuronium, średni czas powrotu wskaźnika T4/T1 do 0.9 wynosi zazwyczaj 1.5 minuty.

Wykazano także, że sugammadex zwiększa wydalanie rocuronium z moczem z 19 do 53%.

7.1. Sugammadex nie ma działań niepożądanych

Ze względu na swój mechanizm działania, sugammadex nie wpływa na wielkość stężenia acetylocholino na synapsach nikotynowych czy muskarynowych. Tym samym sugammadex wolny jest od takich muskarynowych działań ubocznych, jak bradycardia, wymioty i zwężenie oskrzeli. Ponadto sugammadex nie wchodzi w reakcje z żadnymi receptorami, co czyni mało prawdopodobnym działania uboczne z jego strony. Wielkości mierzone w układzie krążenia nie ulegają zmianom, więc nie jest konieczne stosowanie atropiny ani glikopirrolinianu [92]. Jak dotychczas, profil bezpieczeństwa sugammadeksu jest doskonały, jeśli nie brać pod uwagę niejasnych spostrzeżeń zmiany smaku, ruchów, zawrotów i niewielkiego kaszlu [93]. Dopiero, kiedy lek będzie stosowany rutynowo i wzrośnie ilość podanego leku, można będzie pewnie odpowiedzieć na pytanie, na ile wymienione działania uboczne mają znaczenie kliniczne. U jednego z chorych omyłkowo podano dawkę sugammadeksu 40 mg.kg⁻¹ bez ujawnienia się jakichkolwiek działań niepożądanych [94].

Furthermore, neostigmine is unable to reverse deep neuromuscular blockade whereas sugammadex can do so in a time similar as that for more superficial blockade. Anticholinesterase agents such as neostigmine produce a profound inhibition of plasma cholinesterase activity. This would invariably lead to prolongation of the effects of suxamethonium. Sugammadex, on the other hand, has no such effects.

7.3. Pharmacokinetics of sugammadex

The steady-state volume of distribution of sugammadex is approximately 11 to 14 litres. Neither sugammadex nor the complex of sugammadex and rocuronium bind to plasma proteins. The elimination half-life ($t_{1/2}$) of sugammadex in adults is 136 minutes and the plasma clearance is estimated to be 84-93 ml.min⁻¹. A mass balance study demonstrated that more than 90 % of the dose was excreted within 24 hours. 96 % of the dose was excreted in urine, of which at least 95 % could be attributed to unchanged sugammadex. Excretion via faeces or expired air was less than 0.02 % of the dose. Administration of sugammadex to healthy volunteers resulted in increased renal elimination of rocuronium in complex. Sugammadex thus is mainly excreted unchanged by the kidneys [100]. In renal failure the clearance is decreased, but the blockade remains reversed. What happens with sugammadex or the sugammadex-rocuronium complex in that situation is unknown. Therefore use in renal failure is not officially recommended yet.

The molecule has a very limited trans-placental transfer and passage of the blood/brain barrier.

7.4. Effect of anaesthesia technique on sugammadex

Inhalational agents potentiate the effect of muscle relaxants [101]. It is furthermore well known that a higher dose of neostigmine is needed to reverse a neuromuscular blockade during inhalational anaesthesia as compared to reversal during intravenous anaesthesia [102,103]. The effect of sugammadex, however, does not differ between inhalational and intravenous anaesthesia [104]. Also not if rocuronium is given by continuous infusion [105].

7.5. Effect of age on sugammadex

Sugammadex has been administered to elderly patients and showed to have a similar profile as in younger adults [106]. The only study carried out

7.2. Porównanie sugammadeksu z neostygmimą

Neostygmimą ma wąski margines bezpieczeństwa i mały wskaźnik terapeutyczny. Równolegle z neostygmimą i glikopirolinianem musi być podana dawka atropiny, by zapobiec bradykardii. Nie jest to konieczne przy stosowaniu sugammadeksu. Blokery cholinesteraz mają raczej powolny początek działania, którego szczyt w przypadku neostygminy wynosi 10-15 minut. Ustępowanie bloku nerwowo-mięśniowego wywołanego rocuronium jest szybsze po sugammadeksie niż po neostygmimine z atropiną lub edrofonium [95-98]. W innych badaniach wykazano, że zniesienie działania rocuronium przez sugammadeks jest szybsze, niż zniesienie efektu cisatrakurium przez neostygmimą [99]. Co istotniejsze, neostygmimą nie jest w stanie znieść głębokiej blokady nerwowo-mięśniowej, podczas gdy sugammadeks może tego dokonać w czasie podobnym, jak w odwracaniu płytszego bloku. Środki antycholinesterazowe, jak neostygmimą, silnie hamują aktywność cholinesterazy osoczowej. Może to powodować wydłużenie czasu działania suksametonium. Sugammadeks nie ma takiego działania.

7.3. Farmakokinetyka sugammadeksu

Objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około 11-14 litrów. Ani sugammadeks, ani kompleks sugammadeks-rocuronium, nie wiąże się z białkami osocza. Półokres eliminacji ($t_{0.5}$) sugammadeksu u dorosłych wynosi 136 minut a klirens osoczowy obliczono na 84-93 ml.min⁻¹. Badania bilansu przemian wykazały, że ponad 90% dawki było wydalane w ciągu 24 godzin. Z moczem było wydalane 96% dawki, z czego przynajmniej 95% w postaci niezmienionej z sugammadeksem. Wydalanie z kałem i powietrzem wydechowym było poniżej 0.02% dawki. Po podaniu sugammadeksu u zdrowych ochotników zwiększała się eliminacja nerkowa kompleksów rocuronium-sugammadeks. Sugammadeks jest więc wydalany przez nerki w postaci niezmienionej [100]. W niewydolności nerek klirens jest zmniejszony, ale blokada pozostaje zniesiona. Co w takiej sytuacji dzieje się z sugammadeksem lub kompleksami sugammadeks-rocuronium – nie wiadomo. W związku z tym stosowanie sugammadeksu w niewydolności nerek nie jest na razie zalecane.

Cząsteczka omawiana w bardzo ograniczonym stopniu przechodzi przez łożysko i przez barierę krew-mózg.

7.4. Wpływ technik znieczulenia na sugammadeks

Środki wziewne wzmagają działanie środków zwiotczających mięśnie [101]. Jest rzeczą dobrze znaną,

in children aged 2–11 years old showed a decrease in the time to obtaining a TOF of 0.9 as the dose was increased. A TOF ratio of 0.9 was attained in a median time of 1.2 min. in children with a dose of sugammadex 2 mg.kg⁻¹. In this comparative study this time was not significantly different from a time of 1.4 min. in adults. The study also included some adolescents aged 12–17 years in whom the time to adequate recovery was not any different from that of adults [107]. It appears that the dosage of sugammadex for adequate reversal of neuromuscular block is similar in all the age groups at a dose of 2 mg.kg⁻¹ for reversal of shallow block.

7.6. Effect of sugammadex in various concurrent disease groups

Sugammadex was administered in patients with pulmonary and cardiovascular diseases [108-110]. No unwanted effects were observed, whereas the effect of sugammadex was not affected by the diseases and thus can be given safely and effectively for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade even in patients with cardiovascular disease. A study in volunteers demonstrated that sugammadex has no effect on QT-time [111].

In patients with hepatic impairment, it could be speculated that recovery after sugammadex will still be faster than after neostigmine, although not as quick as in healthy subjects. The explanation for the findings from these simulations is not yet understood [112]. Also in patients with renal failure did sugammadex retain its profile as observed in “healthy” patients [113]. Recurarization did not occur in this disease group, confirming the results of previous animal studies.

So far has it been demonstrated only in *in vitro* studies that sugammadex is independent from acid-base balance disturbances, whereas neostigmine is insufficiently active in acidosis.

7.7. Potential drug interactions

For two reasons has it been looked for binding of other drugs to sugammadex. First because these drugs may replace sugammadex and this can result in recurarization. Second the effect of the other drugs may be decreased. Many relevant compounds (>300) have been studied and it was found that sugammadex also binds toremifene (a substituent of the anticancer drug taxol), flucloxacillin (an

że dla odwrócenia blokady nerwowo-mięśniowej potrzeba większych dawek neostygminy po znieczuleniu wziewnym, aniżeli po znieczuleniu dożylnym [012,103]. Działanie sugammadeksu jest natomiast takie samo podczas znieczulenia anestetykami wziewnymi, jak i środkami znieczulenia dożylnego [104]. Sugammadks jest tak samo skuteczny, jeśli rocuronium jest podawane we wlewie ciągłym [105].

7.5. Wpływ wieku na działanie sugammadeksu

Sugammadex stosowano u starszych chorych i stwierdzono, że profil działania jest podobny jak u młodszych dorosłych [106]. Jedyne badania, jakie przeprowadzono u dzieci między 7 a 11 rokiem życia, wykazały, że czas, w którym osiąga się TOF 0.9 jest krótszy, jeśli zwiększa się dawkę. Wskaźnik TOF uzyskiwano u dzieci, którym podawano 2 mg.kg⁻¹ sugammadeksu, średnio po 1.2 min. Wynik ten nie różnił się istotnie od uzyskanego w badaniach porównawczych u dorosłych czasu 1.4 min. Do badań włączono także młodzież w wieku 12-17 lat, u których czas pełnego ustąpienia zwiótczenia nie był inny niż u dorosłych [107]. Wydaje się, że dawka sugammadeksu, potrzebna do pełnego zniesienia płytkiego bloku nerwowo-mięśniowego jest podobna we wszystkich grupach wiekowych i wynosi 2 mg.kg⁻¹.

7.6. Działanie sugammadeksu przy współwystępowaniu różnych chorób towarzyszących

Sugammadex stosowano u chorych z chorobami płuc i układu krążenia [108-110]. Nie spostrzegano objawów niepożądanych a współistniejące choroby nie miały wpływu na sugammadeks. Może więc on skutecznie i bezpiecznie odwracać blok nerwowo-mięśniowy wywołany przez rocuronium, nawet w chorobach układu krążenia krwi. Badania u ochotników wykazały brak wpływu sugammadeksu na czas QT w zapisie czynności elektrycznej serca [111].

Można przypuszczać, że u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, powrót sprawności mięśniowej po sugammadeksie powinien być wciąż szybszy niż po neostygminie, aczkolwiek nie tak szybki, jak u osób zdrowych. Na razie nie umiemy wytłumaczyć tych zjawisk, jakie wynikają z testów symulacyjnych [112]. Sugammadeks zachowuje swój profil terapeutyczny, obserwowany u „zdrowych” chorych [113]. W tej grupie chorób nie występowała rekurarizacja, co potwierdza wyniki uprzednich badań u zwierząt.

Jak dotychczas tylko w badaniach *in vitro* potwierdzono, że zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej

antibiotic), and fusidic acid (a bacteriostatic agent). In animal experiments did this binding never result in recurarization, while the effect of the drugs can be guaranteed by administration of a slightly higher dose, if needed. The ability of sugammadex to form complexes with other steroidal and non-steroidal compounds such as cortisone, atropine, hormonal contraceptives, remifentanil, verapamil, fusidic acid, and flucloxacillin is insignificant and approximately 120–700 times less than that of rocuronium [114]. However, it is recommended that flucloxacillin 500 mg or more should be avoided for 6 h after sugammadex and missed dose advice followed in patients taking progesterone oral contraceptives who are given sugammadex [115].

Hormonal contraceptives have some affinity for sugammadex; however, relevant changes could not be detected so far. The effect is similar to that when the contraceptive is taken 12 hrs too late. In none of the clinical studies executed so far was there any sign of drug interactions noticed.

7.8. Can rocuronium-sugammadex replace succinylcholine?

Rocuronium has a fast onset of action, which is similar to the onset of action of succinylcholine. However, rocuronium has a markedly longer duration of action. Thus rocuronium could be used for rapid sequence intubation if its duration of action can be limited to one that is similar or shorter than the duration of action of succinylcholine. While a large dose of rocuronium approaches succinylcholine in onset, rapid reversal of rocuronium with sugammadex exceeds the speed of spontaneous recovery from succinylcholine. This indeed has been proven in patients and we are awaiting the results of further studies in this direction [116,117]. Together, the rocuronium-sugammadex sequence promises to achieve what other novel neuromuscular blocking and reversing drugs have not, namely, to retire succinylcholine. Not only the old slogan “So Long, Sux!”, but also “So Long, Neostigmine!” may come true if sugammadex proves itself in clinical practice [118]. It now appears that suxamethonium can be replaced even for its final remaining indications [119].

7.9. Package

Sugammadex is available s Bridion® in 2 and 5 ml vials, containing powder to be solved to a solution with

nie mają wpływu na działanie sugammadeksu, natomiast kwasica obniża aktywność neostygminy.

7.7. Możliwe interakcje leków

Były dwa zasadnicze powody, dla których rozpatrywano wiązanie sugammadeksu z innymi lekami. Po pierwsze, ponieważ niektóre leki mogłyby wyprzeć sugammadeks i tym samym wywołać rekuraryzację. Po drugie, ponieważ mogłaby ulec zmniejszeniu aktywność innych leków. Przebadano szereg ważnych substancji (>300) i stwierdzono, że sugammadeks wiąże się między innymi z toremifenem (stosowanym w połączeniu z lekiem przeciw nowotworowym paklitakselem (Taxol), flukloksacyliną (antybiotyk) i kwasem fusydowym (środek bakteriostatyczny). W badaniach u zwierząt te interakcje nigdy nie prowadziły do rekuraryzacji a właściwe działanie leku można, jeśli zachodzi taka potrzeba, dodatkowo zapewnić podaniem nieznacznie zwiększonej dawki. Zdolność sugammadeksu do tworzenia kompleksów z innym związkami steroidowymi i nie steroidowymi, jak kortyzon, atropina, hormonalne środki antykoncepcyjne, remifentanil, werapamil, kwas fusydowy czy flukloksacylina jest niewielka, na ogół 120-700 razy mniejsza, w porównaniu z rocuronium [114]. Pomimo to zaleca się, by unikać podawania 500 mg lub więcej flukloksacyliny do 6 godzin po zastosowaniu sugammadeksu oraz radzi, by pominąć dawkę doustnego progesteronowego środka antykoncepcyjnego, kiedy stosuje się sugammadeks [115].

Hormonalne środki antykoncepcyjne mogą wykazywać pewne powinowactwo do sugammadeksu, jednakowoż jak do tej pory nie zauważono istotnych zmian. Efekt jest podobny do tego, jak po późniejszym o 12 godzin przyjęciu środka przeciwcieżowego. W żadnym z przeprowadzonych dotychczas badań nie znaleziono żadnych śladów interakcji leku.

7.8. Czy rocuronium-sugammadeks zastąpi sukcyntylocholinę?

Rocuronium ma szybki początek działania, porównywalny z działaniem sukcyntylocholiny. Jednakże rocuronium działa znacznie dłużej. Rocuronium mogłoby więc być stosowane do szybkiej intubacji, gdyby jego czas działania był równy lub krótszy od czasu działania sukcyntylocholiny. Podczas gdy czas rozpoczęcia działania dużych dawek rocuronium podobny jest jak w przypadku sukcyntylocholiny, szybkość normalizacji czynności mięśni po rocuronium i sugammadeksie jest większa niż samoistny

a concentration of 100 mg.ml⁻¹. Sugammadex is water soluble and does not bind to plasma proteins.

8. Conclusion

Sugammadex is an effective selective binding agent that rapidly reverses moderate, deep, and profound levels of neuromuscular block induced by steroidal relaxants. It does so after single or repeated dosages, even after continuous infusion in different age groups. Its effect is not influenced by either inhalational or intravenous anaesthesia. It is free from muscarinic side effects and can modify the time course of action of the steroidal neuromuscular blockers to the individual need of the case. When administered routinely it will prevent residual blockade. With sugammadex available we can maintain sufficient neuromuscular blockade until the end of surgery without concern about reversal, easing the work of the surgeon. The duration of action of rocuronium can be changed from intermediate to ultra short because its effects can be rapidly reversed by sugammadex even just 3–5 min after a large dose of rocuronium. Rapid reversal of rocuronium can be achieved if there is difficulty with airway management and tracheal intubation, and may enable rapid return of spontaneous respiration, so called ‘rescue’ reversal.

Correspondence address:

Leo H.D.J. Booij, M.D., Ph.D., F.R.C.A.

Professor of Anaesthesiology

Department of Anaesthesiology

Radboud University

Nijmegen,

P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen

The Netherlands

Phone: +31 24 354 0524

E-mail: l.booij@anes.azn.nl

References/Piśmiennictwo

at Authors/u Autorów

and/oraz: www.anestezjologiairatownictwo.pl

powrót czynności po sukcyńlocholinie. Wykazano, że rzeczywiście tak jest u chorych i oczekujemy wyników dalszych badań, prowadzonych w tym kierunku [116,117]. Zastosowanie połączenia rocuronium-sugammadeks stwarza nadzieję dokonania tego, co nie udało się z użyciem innych, nowych środków zwiotczających i odwracających, mianowicie wycofać sukcyńlocholiny. Urzeczywistnić się może nie tylko stare zawołanie „Żegnaj sukcy!”; ale także „Żegnaj neostygmino!”, jeśli sugammadeks potwierdzi swoją wartość w praktyce klinicznej [118]. Obecnie wydaje się, że suksametonium może być już zastąpione nawet w swoich ostatnich pozostałych wskazaniach [119].

7.9. Opakowanie

Sugammadeks jest osiągalny jako Bridion® w fiolkach 2 i 5 ml, zawierających sproszkowaną substancję, rozpuszczaną do postaci roztworu o stężeniu 100 mg.ml⁻¹. Sugammadeks jest rozpuszczalny w wodzie i nie wiąże się z białkami osocza.

8. Wnioski

Sugammadeks jest skutecznym środkiem wybiórczo wiążącym, który natychmiastowo znosi umiarkowany, głęboki i całkowity blok nerwowo-mięśniowy, wywołany działaniem steroidowych środków zwiotczających. Działa tak po dawce jednorazowej, powtarzanej a nawet po wlewie ciągłym w różnych grupach wiekowych. Skuteczność nie zależy od tego, czy znieczulenie było wziewne, czy dożylnie. Nie ma ubocznych działań muskarynowych i może modyfikować czas działania steroidowych blokerów nerwowo-mięśniowych w sposób dostosowany do indywidualnych potrzeb. Podawany rutynowo zapobiega blokadzie resztowej. Mając gotowy do zastosowania sugammadeks, możemy utrzymać właściwy blok nerwowo-mięśniowy do końca zabiegu, nie martwiąc się o jego zniesienie, ułatwiając tym samym pracę chirurga. Czas działania rocuronium może być zmieniony z średnio długiego na ultra krótki, ponieważ jego działanie może być natychmiast przerwane już w 3-5 min po większej dawce rocuronium. Nagłe zniesienie działania rocuronium można osiągnąć w sytuacji trudności w wentylacji i intubacji dotchawiczej, co pozwoli na natychmiastowy powrót własnej czynności oddechowej, czyli jest to „ratownicze” odwrócenie bloku.